

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Micofenolato de mofetilo cinfa 250mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Micofenolato de mofetilo cinfa 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250mg ó 500 mg de Micofenolato de mofetilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Micofenolato de mofetilo cinfa 250 mg son comprimidos recubiertos con película, oblongos, de color violeta, y de 14,0 mm de largo, 7,5 mm de ancho y 4,4 mm de grosor aproximadamente.

Micofenolato de mofetilo cinfa 500 mg son comprimidos recubiertos con película, oblongos, de color violeta, y de 19,4 mm de largo, 9,4 mm de ancho y 6,4 mm de grosor aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Micofenolato de mofetilo, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con micofenolato de mofetilo debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente cualificados en trasplantes.

Uso en trasplante renal:

Adultos: el inicio de la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral debe realizarse en las 72 horas siguientes al trasplante. La dosis recomendada en trasplantados renales es de 1 g administrado dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años): la dosis recomendada de micofenolato mofetilo es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios). Los comprimidos de 250mg micofenolato de mofetilo deben prescribirse únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,25 m². Así mismo, los comprimidos de 500mg de micofenolato de mofetilo se prescribirán únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5m². Pacientes con una superficie corporal de entre 1,25 y 1,5 m² deben recibir una dosis de 750 mg dos veces al día (1,5 g dosis diaria). Los pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir una dosis de 1 g dos veces al día (2 g dosis diaria). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad (ver sección 4.8), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario efectuar reducciones de dosis temporales

o interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Niños (< 2 años): existen datos limitados de seguridad y eficacia en niños con una edad inferior a los 2 años. Estos son insuficientes para realizar recomendaciones posológicas y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en trasplante cardíaco:

Adultos: el inicio de la administración de micofenolato de mofetilo por vía oral debe realizarse en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis diaria total = 3 g).

Niños: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante cardíaco.

Uso en trasplante hepático:

Adultos: se debe administrar micofenolato de mofetilo IV durante los 4 días siguientes al trasplante hepático, posteriormente se comenzará con la administración de micofenolato de mofetilo oral, tan pronto como ésta sea tolerada. La dosis oral recomendada en los pacientes sometidos a trasplante hepático es de 1,5 g administrados dos veces al día (dosis total diaria = 3 g).

Niños y adolescentes: No hay datos disponibles en pacientes pediátricos con trasplante hepático.

Uso en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): la dosis recomendada en estos pacientes es de 1 g administrado dos veces al día en el trasplante renal y 1,5 g dos veces al día en los trasplantes cardíaco y hepático.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en pacientes sometidos a trasplante renal con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del período inmediatamente posterior al trasplante. Se debe observar cuidadosamente a estos pacientes. No son necesarios ajustes posológicos en pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado en el postoperatorio (ver sección 5.2). No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave: los pacientes sometidos a trasplante renal con enfermedad grave del parénquima hepático, no precisan ajuste de dosis. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco con enfermedad grave de parénquima hepático.

Tratamiento durante episodios de rechazo: el ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo del micofenolato mofetilo. El rechazo del riñón trasplantado no provoca cambios en la farmacocinética del MPA; no es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con micofenolato de mofetilo. No hay fundamentos para ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo tras el rechazo del corazón trasplantado. No se dispone de datos farmacocinéticos durante el rechazo del hígado trasplantado.

4.3 Contraindicaciones

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a micofenolato de mofetilo (ver sección 4.8). Por consiguiente, este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico.

Micofenolato de mofetilo está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Para información sobre su uso durante el embarazo así como las medidas contraceptivas a adoptar ver sección 4.6.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un tratamiento inmunosupresor en combinación con otros medicamentos, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel (ver sección 4.8). El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como norma general para minimizar el riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y a la luz UV mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

Se debe indicar a los pacientes que reciben tratamiento con micofenolato de mofetilo que comuniquen inmediatamente cualquier evidencia de infección, contusiones no esperadas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

Los pacientes tratados con inmunosupresores, incluido micofenolato de mofetilo, tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias), infecciones mortales y sepsis (ver sección 4.8). Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o hepatitis C e infecciones causadas por poliomavirus (nefropatía asociada al virus BK, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC). Se han notificado casos de hepatitis debida a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C en pacientes portadores tratados con inmunosupresores. Estas infecciones se han relacionado a menudo con una elevada carga de inmunosupresión total que pueden dar lugar a trastornos graves e incluso mortales para el paciente. Los médicos deben tener esto en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunodeprimidos que presentan deterioro en la función renal o síntomas neurológicos.

En los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, se han notificado casos de hipogammaglobulinemia en asociación con infecciones recurrentes. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato de mofetilo por un inmunosupresor alternativo, ha dado lugar a que los niveles de IgG en suero vuelvan a la normalidad. A los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo, que desarrollan infecciones recurrentes, se les debe controlar las inmunoglobulinas séricas. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, clínicamente relevante, se debe considerar una acción clínica apropiada, teniendo en cuenta los efectos citostáticos potentes que el ácido micofenólico tiene en los linfocitos T y B.

Se han publicado informes de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de estos casos, la sustitución de micofenolato de mofetilo por otro inmunosupresor ha dado como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de bronquiectasias puede estar relacionado con hipogammaglobulinemia o con un efecto directo sobre el pulmón. También se han notificado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales (ver sección 4.8). Se recomienda que se monitoricen a los pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes, tales como tos y disnea.

Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo debido a la neutropenia, la cual podría estar relacionada con el propio micofenolato de mofetilo, con medicamentos concomitantes, con infecciones virales, o con la combinación de estas causas. En los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se deben realizar hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Se debería interrumpir o finalizar el tratamiento con micofenolato de mofetilo si se desarrollase la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1,3 \times 10^3/\text{microlitro}$).

En pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros agentes inmunosupresores, se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP). Se desconoce el mecanismo por el cuál el micofenolato de mofetilo induce a AEP. La AEP se puede resolver mediante reducción de la dosis o interrumpiendo el tratamiento con micofenolato de mofetilo. Cualquier cambio en el tratamiento con micofenolato de mofetilo debe llevarse a cabo bajo una supervisión adecuada del paciente que recibe el trasplante para minimizar el riesgo de rechazo al injerto (ver sección 4.8).

Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos (ver sección 4.5). Se debe considerar la vacunación contra la gripe. El médico deberá observar las directrices nacionales para la vacunación contra la gripe.

Se ha relacionado micofenolato de mofetilo con un aumento en la incidencia de efectos adversos en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Por este motivo micofenolato de mofetilo debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

Micofenolato de mofetilo es un inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenada (IMPDH). Por lo que, en teoría, debe evitarse su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

No se recomienda administrar micofenolato de mofetilo al mismo tiempo que azatioprina, ya que su administración concomitante no se ha estudiado.

Se debe actuar con precaución cuando se cambie la terapia de combinación de los regímenes que incluyan inmunosupresores que interfieran con la recirculación enterohepática del MPA, como por ejemplo la ciclosporina, a otros carentes de este efecto, como sirolimus, belatacept, o viceversa, ya que esto podría dar lugar a cambios de la exposición al MPA. Se deben utilizar con precaución los fármacos de otras clases que interfieran con el ciclo enterohepático del MPA, por ejemplo la colestiramina, debido a su potencial para disminuir los niveles plasmáticos y la eficacia de Micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.5).

No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de micofenolato mofetilo en combinación con tacrolimus o sirolimus (ver también sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Aciclovir: se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del

MPAG (el glucurónido fenólico del MPA) fueron mínimos (aumento del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con Micofenolato de Mofetilo. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con Micofenolato de mofetilo que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando Micofenolato de mofetilo se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando Micofenolato de mofetilo se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Colestiramina: tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del MPA en un 40 % (ver secciones 4.4, y 5.2). Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente, debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Medicamentos que interfieren con la circulación enterohepática: se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la circulación enterohepática debido a su potencial para reducir la eficacia de micofenolato de mofetilo.

Ciclosporina A: la farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas a micofenolato mofetilo.

Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de ciclosporina, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con Micofenolato de mofetilo y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de micofenolato de mofetilo (ver también sección 4.4). Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del MPA cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del MPA.

Telmisartán

La administración concomitante de telmisartán y Micofenolato de mofetilo dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del MPA. Telmisartán cambia la eliminación del MPA potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de UGT1A9. No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman Micofenolato de mofetilo con o sin telmisartan como medicación concomitante.

Ganciclovir: teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la

insuficiencia renal en la farmacocinética del micofenolato de mofetilo (ver sección 4.2) y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPA y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de micofenolato de mofetilo. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Anticonceptivos orales: la farmacocinética y la farmacodinamia de los anticonceptivos orales no se vieron modificadas por la administración simultánea de micofenolato de mofetilo (ver sección 5.2).

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de micofenolato de mofetilo y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al MPA del 18% al 70% (AUC 0-12h). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al MPA y ajustar las dosis de micofenolato de mofetilo en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamer: la administración concomitante de micofenolato de mofetilo con sevelamer disminuyó la C_{max} del MPA y del AUC 0-12 en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar micofenolato de mofetilo al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del MPA. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de micofenolato de mofetilo con sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoxazol: no se observó ningún efecto sobre la biodisponibilidad del MPA.

Norfloxacino y metronidazol: no se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de micofenolato de mofetilo con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de micofenolato de mofetilo.

Ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico: En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que los niveles plasmáticos (mínimo) de MPA pre-dosis se reducen en torno a un 50% durante los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de su suspensión. Este cambio en la concentración plasmática pre-dosis puede no representar cambios en la exposición total a MPA. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de disfunción del injerto, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de micofenolato de mofetilo. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto período tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con micofenolato de mofetilo y tacrolimus, el AUC y la C_{max} del MPA no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de micofenolato de mofetilo (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con

trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.4).

Otras interacciones: la administración conjunta de probenecid y micofenolato mofetilo en mono eleva al triple el valor del AUC del MPAG. En consecuencia, otras sustancias con secreción tubular renal pueden competir con el MPAG y provocar así un aumento de las concentraciones plasmáticas del MPAG o de la otra sustancia sujeta a secreción tubular.

Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida (ver también sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se recomienda no iniciar el tratamiento con micofenolato de mofetilo hasta disponer de una prueba de embarazo negativa. Se debe utilizar un tratamiento anticonceptivo efectivo antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante las seis semanas siguientes a la terminación del tratamiento con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.5). Debe indicarse a las pacientes que consulten inmediatamente a su médico en caso de quedar embarazadas.

No se recomienda el uso de micofenolato de mofetilo durante el embarazo, quedando reservado solo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado. Micofenolato de mofetilo solo se debería usar durante el embarazo si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto. Se dispone de datos limitados del uso de micofenolato de mofetilo en mujeres embarazadas. No obstante, se han notificado casos de malformaciones congénitas en hijos de pacientes tratados durante el embarazo con micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, incluyendo malformaciones en oídos, p.ej. carencia del oído externo/medio o con anomalía en la formación. Se han notificado casos de abortos espontáneos en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia

En ratas lactantes se ha demostrado que el micofenolato mofetilo se elimina en la leche. No se sabe si esta sustancia se elimina en la leche humana. Micofenolato de mofetilo está contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil farmacodinámico y las reacciones adversas descritas indican que es improbable tal efecto.

4.8 Reacciones adversas

Entre las siguientes reacciones adversas se incluyen las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos:

Las principales reacciones adversas, asociadas a la administración de micofenolato de mofetilo en combinación con ciclosporina y corticosteroides, consisten en diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos; se han observado, además, indicios de una frecuencia más alta de ciertos tipos de infección (ver sección 4.4).

Neoplasias Malignas:

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con asociaciones de medicamentos, que incluyen micofenolato de mofetilo tienen mayor riesgo de desarrollar linfomas y otras neoplasias malignas, principalmente en la piel (ver sección 4.4). Se desarrollaron enfermedades linfoproliferativas o linfomas en el 0,6 % de los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo (2 g ó 3 g diarios) en combinación con otros inmunosupresores, en ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo seguimiento durante por lo menos 1 año. Se observó cáncer de piel, excluyendo al melanoma, en el 3,6 % de los pacientes; se observaron otros tipos de neoplasias malignas en el 1,1 % de los pacientes. Los datos de seguridad a tres años en pacientes con trasplante renal y cardíaco no mostraron ningún cambio inesperado en la incidencia de neoplasias malignas en comparación con los datos a 1 año. El seguimiento de los pacientes con trasplante hepático fue de al menos 1 año pero inferior a 3 años.

Infecciones oportunistas:

Todos los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas, este riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total (ver sección 4.4). Las infecciones oportunistas más comunes en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (2 g ó 3 g diarios) junto con otros inmunosupresores, detectadas en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático, a los que se les hizo un seguimiento de al menos 1 año, fueron candida mucocutánea, viremia/síndrome por CMV y Herpes simplex. La proporción de pacientes con viremia/síndrome por CMV fue del 13,5 %.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

En un ensayo clínico, que incluía a 92 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, tratados dos veces al día con 600 mg/m² de micofenolato mofetilo administrado por vía oral, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas fueron, por lo general, similares a aquellas observadas en pacientes adultos tratados con 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día. No obstante, las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en la población pediátrica, particularmente en niños menores de 6 años de edad, que en la de adultos: diarreas, sepsis, leucopenia, anemia e infección.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en general pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas debido a la inmunosupresión. Los pacientes de edad avanzada, que reciben micofenolato de mofetilo como parte de un régimen inmunosupresor en combinación, podrían tener mayor riesgo de padecer ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad hística invasiva por citomegalovirus), posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos jóvenes.

Otras reacciones adversas:

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas, probablemente o posiblemente relacionadas con micofenolato de mofetilo, notificadas en $\geq 1/10$ y en $\geq 1/100$ a $< 1/10$ de los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en los ensayos clínicos controlados de pacientes con trasplante renal (datos con 2 g), cardíaco y hepático.

Reacciones Adversas, Probablemente o Posiblemente relacionadas con Micofenolato de mofetilo, notificadas en pacientes tratados con Micofenolato de mofetilo en los Ensayos Clínicos en Trasplante Renal, Cardíaco y Hepático cuando se usa en Asociación con Ciclosporina y Corticosteroides.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican dentro de cada intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Clasificación por órgano y sistema</i>		<i>Reacciones adversas al fármaco</i>
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido carcinoma de células escamosas)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, osteopenia
Trastornos psiquiátricos	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.
Trastornos hepatobiliares	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Trastornos musculoesqueléticos y	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia
Exploraciones complementarias	Muy Frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso

Nota: 501 (2 g diarios de micofenolato de mofetilo), 289 (3 g diarios de micofenolato de mofetilo) y 277 (2 g diarios de micofenolato de mofetilo IV/3 g diarios de micofenolato de mofetilo oral) pacientes fueron tratados en ensayos en fase III para la prevención del rechazo en trasplante renal, cardíaco y hepático respectivamente.

Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización:

Los tipos de reacciones adversas, notificadas tras la comercialización de micofenolato de mofetilo, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación se describen reacciones adversas al fármaco adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes si se conocen, dentro de paréntesis.

Trastornos gastrointestinales: Hiperplasia gingival ($\geq 1/100$ <1/10), colitis (incluida colitis por citomegalovirus) ($\geq 1/100$ a <1/10), pancreatitis ($\geq 1/100$ a <1/10), y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. Se han notificado casos de nefropatía asociados al virus BK, así como casos de leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociada al virus JC, en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido micofenolato de mofetilo.

Se ha comunicado agranulocitosis ($\geq 1/1000$ <1/100), y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos de aplasia eritrocitaria pura (AEP) en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (Ver sección 4.4).

En pacientes tratados con micofenolato de mofetilo se han observado casos aislados de morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet. Estos cambios no están asociados con alteraciones en las funciones de los neutrófilos. En un análisis de sangre, estos cambios pueden mostrar una “desviación a la izquierda” en la madurez de los neutrófilos, lo cual se puede interpretar erróneamente como un signo de infección en pacientes inmunodeprimidos como los tratados con micofenolato de mofetilo.

Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Trastornos congénitos: para más información ver sección 4.6.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Se han observado casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores, algunos de los cuales han sido mortales. También se han notificado casos de bronquiectasias en niños y adultos (frecuencia no conocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamento de Uso Humano, website: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con micofenolato mofetilo en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. En muchos de estos casos, no se notificaron reacciones adversas. En los casos de sobredosis en los cuales se notificaron reacciones adversas, estas reacciones estaban dentro del perfil de seguridad conocido del medicamento.

Se cree que una sobredosis de micofenolato mofetilo posiblemente podría producir una sobresupresión del sistema inmune y aumentar la susceptibilidad a infecciones y una supresión de la médula ósea (ver sección 4.4). Si se desarrolla neutropenia, se debería interrumpir o reducir la dosis de micofenolato de mofetilo (ver sección 4.4).

No se prevé la eliminación de cantidades clínicamente significativas de MPA o MPAG por hemodiálisis. Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden eliminar el MPA disminuyendo la recirculación enterohepática del fármaco (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores código ATC L04AA06

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN. El MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células ya que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis *de novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el micofenolato mofetilo se absorbe rápida y ampliamente; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La actividad inmunosupresora de micofenolato de mofetilo está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media del micofenolato mofetilo por vía oral, determinada mediante el AUC del MPA, es del 94 % en comparación con la del micofenolato mofetilo intravenoso. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (AUC del MPA) del micofenolato mofetilo administrado a dosis de 1,5 g,

dos veces al día, a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución de aproximadamente el 40 % en la $C_{\text{máx}}$ del MPA en presencia de alimentos. El micofenolato mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral.

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6 - 12 horas de la administración. Con la co-administración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del AUC del MPA del orden del 40 %, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97 %.

Biotransformación

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuronil-transferasa (isoforma UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). In vivo, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente acilglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos del MMF (diarrea, leucopenia).

Eliminación

La cantidad de sustancia que se excreta en forma de MPA con la orina es despreciable (< 1 % de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato mofetilo radiomarcado, la recuperación de la dosis administrada es completa. Un 93 % de la dosis se recuperó en la orina y un 6 % en las heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87 %) se excreta por la orina en forma de MPAG.

El MPA y el MPAG no se eliminan por hemodiálisis a las concentraciones encontradas a nivel clínico. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas elevadas de MPAG (> 100 microgramo/ml), se eliminan pequeñas cantidades del mismo. Al interferir con la circulación enterohepática del medicamento, los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina reducen el AUC del MPA (ver sección 4.9).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potentemente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

En el postoperatorio inmediato (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del AUC del MPA aproximadamente un 30 % más bajo y una C_{max} aproximadamente un 40 % más baja que en el periodo postoperatorio tardío (3-6 meses posteriores al trasplante).

Insuficiencia renal:

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), el valor medio del AUC para el MPA plasmático fue de un 28 - 75 % superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del AUC del MPAG tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3 - 6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato mofetilo en pacientes con insuficiencia

renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto:

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del AUC (0-12) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional postrasplante. Asimismo, el valor medio del AUC (0-12) del MPAG fue 2 - 3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de micofenolato de mofetilo.

Insuficiencia hepática:

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Niños y adolescentes (entre 2 y 18 años):

Se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal, tratados dos veces al día con 600 mg/m² de micofenolato mofetilo administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del AUC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día, en los periodos post-trasplante inicial y tardío. Los valores del AUC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los periodos post--trasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de micofenolato de mofetilo en estos pacientes.

Anticonceptivos orales:

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con micofenolato de mofetilo (ver además sección 4.5). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no tomaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente micofenolato de mofetilo (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etinilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de micofenolato de mofetilo sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En modelos experimentales, el micofenolato mofetilo no fue carcinogénico. La dosis más alta ensayada en los estudios de carcinogénesis en animales resultó ser aproximadamente 2 -3 veces la exposición sistémica (AUC o C_{máx}) observada en pacientes trasplantados renales a la dosis clínica recomendada de 2 g/ día, y de 1,3 a 2 veces la exposición sistémica (AUC o C_{máx}) observada en pacientes sometidos a trasplante cardíaco con la dosis clínica recomendada de 3 g/ día.

Dos estudios de genotoxicidad (ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y ensayo *in vivo* del test del micronúcleo en médula ósea de ratón) indicaron que el micofenolato mofetilo tenía potencial para causar aberración cromosómica. Estos efectos pueden estar relacionados con el mecanismo de acción, p.ej. inhibición de la síntesis de nucleótidos en células sensibles. No se demostró actividad genotóxica en otros ensayos *in vitro* para la detección de la mutación de genes.

El micofenolato mofetilo no tuvo efecto alguno en la fertilidad de las ratas macho a dosis orales de hasta 20 mg•kg⁻¹•día⁻¹. La exposición sistémica a esta dosis representa de 2- 3 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1,3 a 2 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En un estudio de la reproducción y la fertilidad llevado a cabo en ratas hembra, dosis orales de 4,5 mg•kg⁻¹•día⁻¹ causaron malformaciones (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) en la primera generación de crías, sin que se detectara toxicidad en las madres. La exposición sistémica a esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante renal y de 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

En los estudios de teratogenia se produjeron resorciones fetales y malformaciones en ratas con dosis de 6 mg•kg⁻¹• día⁻¹ (incluyendo anoftalmia, agnatia, e hidrocefalia) y en conejos con dosis de 90 mg•kg⁻¹•día⁻¹ (incluyendo anomalías cardiovasculares y renales, como ectopia del corazón y riñones ectópicos, y hernia diafragmática y umbilical), sin que se registrara toxicidad materna. La exposición sistémica a estos niveles es aproximadamente equivalente o menor a 0,5 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 2 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante renal y en torno a 0,3 veces la exposición clínica con la dosis recomendada de 3 g/ día en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.

Ver sección 4.6.

Los sistemas hematopoyético y linfóide fueron los primeros órganos afectados en los estudios toxicológicos realizados con micofenolato mofetilo en la rata, ratón, perro y mono. Estos efectos se observaron con valores de exposición sistémica equivalentes o inferiores a la exposición clínica con la dosis recomendada de 2 g/ día en trasplantados renales. En el perro se observaron efectos gastrointestinales a niveles de exposición sistémica equivalentes o menores a la exposición clínica a la dosis recomendada. En el mono, a la dosis más alta (niveles de exposición sistémica equivalente a o mayor que la exposición clínica), también se observaron efectos gastrointestinales y renales que concuerdan con la deshidratación. El perfil toxicológico no clínico de micofenolato mofetilo parece estar de acuerdo con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos humanos que ahora proporcionan datos de seguridad de mas relevancia para la población de pacientes (ver sección 4.8).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina (Avicel PH101)

Croscarmellosa sódica (Ac-di-sol)

Povidona (Kollidon K90)

Estearato magnésico

Recubrimiento:

Hipromelosa 3cP
Hidroxipropil celulosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Hipromelosa 50cP
Laca índigo carmín (E132)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC+PCTFE+PE/Al en envases de:

Micofenolato de mofetilo cinfa 250mg: envases con 100 comprimidos.

Micofenolato de mofetilo cinfa 500mg: envases con 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Dado que se ha observado efecto teratogénico para el micofenolato mofetilo en la y el conejo, no deben triturarse los comprimidos de micofenolato de mofetilo.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución en la farmacia)

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Olaz-Chipi 10, P.I. Areta,
31620 Huarte-Pamplona
Navarra España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Septiembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2015